

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE



INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE



COPIE OFFICIELLE

LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE
DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

ÉTABLIE A PARIS, LE 18 AOUT 1981

Pour le Chef de Service,
Directeur de l'Institut National
de la Propriété Industrielle,

/ Pour le Chef de Division,

G. David

G. DAVID

313601

INVENTEURS

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION POUR :

DERIVES D'IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE, LEUR PREPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

Inventeurs : KAPLAN Jean-Pierre

2, Allée Didier Daurat
94150 - CHEVILLY LARUE

GEORGE Pascal

39, rue Henri de Villemorin
94400 - VITRY S/SEINE



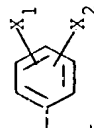
Le Mandataire

Elisabeth Thouret
Elisabeth THOURET



laquelle

présente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical
1-4 alkyle,



représente un radical naphthyle ou un radical
dans lequel X₁ et X₂ sont chacun indépendamment
15 l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un
radical C₁₋₄ alcoxy, un radical C₁₋₄ alkyle ou le groupe
CF₃,

R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre
soit un atome d'hydrogène, soit un radical C₁₋₄ alkyle droit
ou ramifié pouvant porter un atome d'halogène, un radical
20 hydroxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, carbamoyle ou C₁₋₄ alcoxy, soit le
radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical
C₃₋₆ cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical
phényle,

25

ou R₁ est un atome d'hydrogène et R₂ est soit un radical
C₁₋₄ alcoxy, soit un radical N(C₁₋₄ alkyle)₂,

30

R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène
ou bien.

35

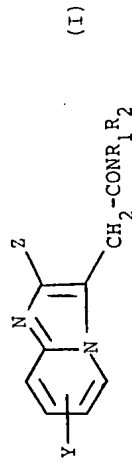
NR₁R₂ représentent ensemble un hétérocycle comportant de 3
à 6 atomes de carbone, ou un hétérocycle de formule -N⁺X⁻

40

La présente invention concerne des dérivés d'imidazo[1,2-a]
pyridine, leur préparation et leur application en thérapeuti-
que.

Des imidazo[1,2-a]pyridines ont déjà été décrites dans la
5 littérature, par exemple dans les brevets britanniques 991 589
et 1 076 089 et dans diverses publications.

Les composés de la présente invention répondent à la formule (I):



(I)

dans laquelle X est O,S,CHOR ou N, R' étant un atome d'hydrogène ou le radical benzyle et R étant un atome d'hydrogène, un radical C₁₋₄, alkyle ou le radical phényle pouvant porter un radical méthoxy ou un atome d'halogène.

Ses composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels

R₁ et R₂ sont tous deux des radicaux alkyles.

Parmi ceux-ci le choix se porte sur les composés dans lesquels

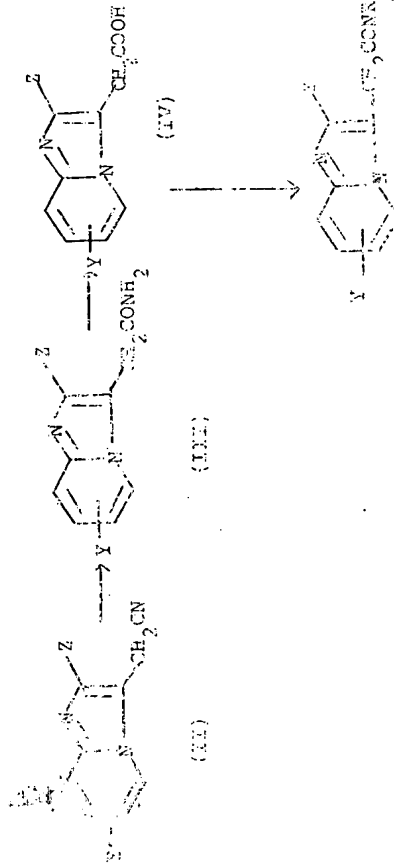
X est en position 6 et représente soit un atome d'halogène, soit le radical méthyle.

Et enfin on peut citer parmi ces derniers les composés dans lesquels

Z est un radical X₁ dans lequel X₁ est un atome d'halogène ou le radical CH₃.



l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel suivant :



La réaction de transformation du nitrile (II) en amide primaire est effectuée selon une méthode classique par exemple à l'aide d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique sec gazeux, dans un solvant tel que l'acide formique à une température allant de 15 à 50°C.

La saponification de l'amide primaire (III) en acide (IV) se fait dans de la potasse éthanolique à la température du reflux.

L'amidification de l'acide (IV) en composé (I) est réalisée selon toute méthode appropriée, par exemple par réaction de l'acide (IV) avec l'amine HNR₁R₂ en présence de carbonyldiimidazole ou par réaction du chlorure de l'acide (IV) avec l'amine HNR₁R₂.

La méthode générale de préparation des nitriles de départ (II) est décrite dans la littérature, en particulier dans le brevet technique 1 076 089.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

20 EXEMPLE 1 Chloro-6 N,N-diméthyl (chloro-4 phényl)-2 imidazo

[1,2-a]pyridine-3-acétamide,



1. On ajoute 22 g (0,0788 mole) de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétanitrile à 95 ml d'acide formique à 99%, on traite la solution par un courant d'acide chlorhydrique sec gazeux, pendant 3 à 4 heures. Quand tout le nitrile est transformé, on chauffe un peu la solution afin de la dégazer puis on verse la solution refroidie dans 1 l d'eau ; on agite 10 minutes puis on alcalinise avec 200 ml d'ammoniaque concentrée. On filtre le solide. Le lave abondamment à l'eau et le sèche à la trompe d'eau. On fait recristalliser, dans de l'éthanol, le chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide.

$\alpha = 285-7^\circ\text{C}$

2. A 550 ml d'éthanol à 75%, on ajoute successivement 19,2 g de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide et 19 g de KOH. La suspension est portée à la température du reflux pendant 10-16 heures. La réaction terminée, la solution est concentrée sous vide et le résidu est dissous dans 1/2 litre d'eau. Le léger insoluble est filtré et le filtrat est traité par 50 ml d'acide acétique. L'acide attendu précipite, on le filtre et le sèche grossièrement.

On reprend le produit brut par 500 ml d'acétone et filtre à chaud l'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétique.

F = 258-260°C

3. On met en suspension dans 60 ml de tétrahydrofurane sec 4 g (12,45 mmoles) d'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétique et 2,42 g (14,94 mmoles) de carbimidazole. On agite le mélange réactionnel à 20°C la fin du dégagement de gaz carbonique puis on chauffe à 40°C pendant 15 minutes et on refroidit à 0°C.

On ajoute alors 14,94 mmoles de diméthylamine en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane. On agite la suspension pendant 15 minutes à 20°C puis on la concentre ; on traite le résidu par 300 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . On filtre l'insoluble, lave à l'eau et sèche. On fait recristalliser le composé obtenu dans un solvant tel que l'éthanol.

F = 230°C

EXEMPLE 2 Méthyl-4-[(chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]méthylcarbonyl-1 pipérazine.

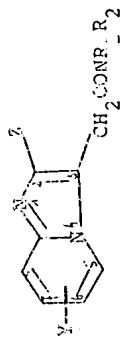


On ajoute 4,5 g (15,64 mmoles) d'acide (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétique à une suspension de chlorure de N,N-diméthyl-chloro-méthylèneiminium, préparé par addition de 2,2 g (17,75 mmoles) de chlorure d'oxalyle à 30 ml de diméthylformamide (DMF) à -10°C. On agite la suspension pendant 15 minutes à 0°C puis on y ajoute, peu à peu, à 0°C, 5,4 g (54 mmoles) de méthyl-4 pipérazine en solution dans 10 ml de DMF sec. On agite la solution pendant 8 heures puis on la verse dans 750 ml d'eau. On extrait l'amide avec du CH_2Cl_2 , on sèche la phase organique sur Na_2SO_4 , on la concentre, on fait passer le résidu sur colonne de silice (éluant : CH_3OH 9/1) puis on fait recristalliser le composé obtenu dans un mélange éther isopropylique/acétonitrile.

F = 175°C



TABLEAU



Composé	Y	Z	NR_1R_2	F (°C)
1	H	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	234
2	H	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	179
3	H	4-Cl-C ₆ H ₄		167-8
4	H	4-Cl-C ₆ H ₄		190
5	H	4-Cl-C ₆ H ₄		175
6	H	3-Cl-C ₆ H ₄		157, 5-158
7	H	4-Cl-C ₆ H ₄		206-7
8	H	4-Cl-C ₆ H ₄		242
9	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	>290
10	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	280-2
11	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-n-C ₃ H ₇	229-30
12	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-i-C ₃ H ₇	259
13	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-n-C ₄ H ₉	225
14	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-t-C ₄ H ₉	225
15	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		243-5

TABLEAU (Suite 1)

Composé	Y	Z	NR_1R_2	F (°C)
16	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₅	265-7
17	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ C ₆ H ₅	253-4
18	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ OH	250-1
19	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	197
20	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	199-201
21	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH=CH ₂	233
22	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ -C≡CH	239
23	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHOCH ₃	234
24	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHN(CH ₃) ₂	243
25	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CONH ₂	256-7
26	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	230
27	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	149
28	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₃ H ₇) ₂	140-1
29	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		160
30	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		185-6
31	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂	149-150
32	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		243-5



TABLEAU (suite 3)

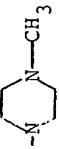


Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)
51	6-Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NHCH ₃	273
52	5-Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	166
53	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	287
54	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	168
55	6-Cl	naphtyl-2		217-8
56	6-Cl	naphtyl-2		193-4
57	6-Cl	naphtyl-1	N(CH ₃) ₂	187-8
58	6-Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	NHCH ₃	175-6
59	6-Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	161-2
60	6-Cl	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	172-3
61	6-Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	215-6
62	6-Cl	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	98-9
63	6-Cl	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄		190
64	6-Cl	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	N(CH ₃) ₂	221-2
65	6-Cl	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	N(CH ₃) ₂	215
66	6-Cl	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	N(n-C ₃ H ₇) ₂	147
67	7-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	228
68	7-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	206



TABLEAU (Suite 2)






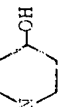

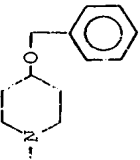
Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)
33	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		219-220
34	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		208-9
35	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		190-2
36	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH, 2HCl	200
37	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N-CH ₃	204-6
38	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		262
39	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		239-241
40	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		270
41	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	261-2
42	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₂ H ₅	224-5
43	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-CH ₂ -CH ₂ -OH	246
44	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	215
45	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-CH ₂ -CH ₂ -Cl	202
46	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄		194
47	6-Cl	C ₆ H ₅	NHCH ₃	276-7
48	6-Cl	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	192
49	6-Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	NHCH ₃	277-8
50	6-Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	185-6



TABLEAU (fin)

Composé	Y	Z	NK_1K_2	F(°C)
69	8-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	234
70	8-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	175,5
71	6-Cl	4-F-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	210
72	6-Cl	4-F-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂	129
73	6-CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	195
74	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	228-9
	6-CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	170
	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂	116
	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄		152

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leurs intéressantes propriétés pharmacologiques dans les domaines anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivant.

La toxicité des composés a été déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale.
La DL 50 est supérieure à 1000 mg/kg.

L'activité anxiolytique a été déterminée selon le "eating test" (Stephens, R.J. (1973) Brit. J. Pharmac., 49, 146 P).

Dans ce test, les doses qui augmentent la consommation alimentaire des souris varient de 0,1 à 10 mg/kg, i.p.

L'activité hypnotique a été déterminée en observant l'action des composés sur la durée du sommeil.

L'action a été déterminée par l'influence des composés sur la durée du "sommeil" induit par le 4-hydroxy-butyrate de (GHB) chez le rat curarisé sous respiration artificielle. L'activité électroencéphalographique est enregistrée à l'aide d'électrodes corticales.

Les composés de l'invention, administrés à une dose de 10 mg/kg i.p., augmentent la durée totale du sommeil de + 5 à 31%, pour une durée limitée à 75 mn.

L'activité anticonvulsivante a été déterminée selon le test de l'antagonisme vis à vis de la mortalité induite par la bicuculline chez la souris (Worms, P., Depoortere, H. and Lloyd, K.G. (1979) Life Sci., 25, 601-614).

Les produits à étudier sont injectés par voie intrapéritonéale, 30 mn avant la bicuculline (0,9 mg/kg i.v.). Le critère retenu pour ce test étant la léthalité, les pourcentages de mortalité sont notés pour chaque lot, 2 heures après administration de la bicuculline (lot témoin : 100% mortalité).



5

Pour chaque produit la dose active 50% (DA 50 ou dose proté-
geant 50% d'animaux des effets létaux de la bicuculline) est
déterminée graphiquement.

La DA 50 des composés de l'invention varie entre 0,3 et
30 mg/kg par voie i.p.

Les résultats de ces différents tests montrent que les compo-
sés de l'invention possédant des propriétés anxiolytiques,
hypnotiques et anticonvulsivantes sont utiles pour le traite-
ment des différents types d'épilepsies, pour le traitement des
états d'anxiétés, des troubles du sommeil et autres affections
neurologiques et psychiatriques.

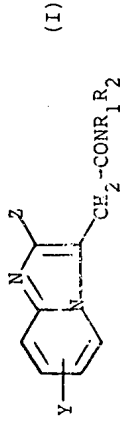


Les composés de l'invention peuvent être présentés sous toute
forme appropriée pour l'administration par voie orale, ou
parale, par exemple sous forme de comprimés, de dragées,
de solutions buvables ou injectables etc.. avec
tout excipient approprié.

La posologie quotidienne peut aller de 0,5 à 2000 mg.

Revendications

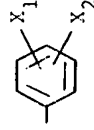
1. Imidazo [1,2-a] pyridines répondant à la formule (I)



5 dans laquelle

. Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical
C₁₋₄ alkyle,

. Z représente un radical naphtyle ou un radical



dans lequel X₁ et X₂ sont chacun indépendamment l'un de
un atome d'hydrogène ou d'halogène, un

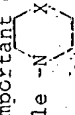
radical C₁₋₄ alcoxy, un radical C₁₋₄ alkyle ou le groupe



R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre
soit un atome d'hydrogène, soit un radical C₁₋₄ alkyle droit
ou ramifié pouvant porter un atome d'halogène, un radical hy-
droxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, carbamoyle ou C₁₋₄ alcoxy, soit le
radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical
C₃₋₆ cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical
phényle,

20 ou R₁ est un atome d'hydrogène et R₂ est soit un radical
C₁₋₄ alcoxy, soit un radical N(C₁₋₄ alkyle)₂,
R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène
ou bien

NR₁R₂ représentent ensemble un hétérocycle comportant de 3 à 5
atomes de carbone ou un hétérocycle de formule -N-X



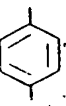
dans laquelle X est O, S, CHOR ou N-R, R étant un atome d'hy-
drogène ou le radical benzyle et R étant un atome d'hydrogène,
un radical C₁₋₄ alkyle ou le radical phényle pouvant porter
un radical méthoxy ou un atome d'halogène,
ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacologiquement
acceptables.

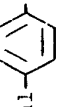

18


1. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels R₁ et R₂ sont deux radicaux alkyles.

3. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Y est en position 6.

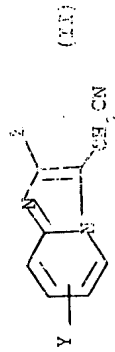
4. Dérivés selon la revendication 3, dans lesquels Y est un atome de chlore ou le radical méthyle.

5. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Z est le radical X₁ -  ; X₁ ayant la signification donnée dans la revendication 1.

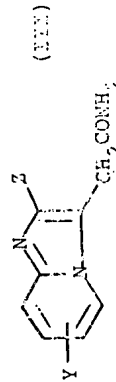
6. Dérivés selon la revendication 5, dans lesquels Z est le radical Hal -  ou CH₃ - .

7. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels R₁ et R₂ sont deux radicaux alkyles, Y est un atome d'halogène ou le méthyle en position 6 et Z est le radical X₂ -  ou X₂ est un atome d'halogène ou le radical méthyle.

8. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on transforme un nitrile de formule (II)



en amide primaire (III)



ou l'on transforme cet amide en acide (IV)



et ainsi on amonifie l'acide (IV)

9. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 7

10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 en association avec tout excipient approprié.



*exigé ad 1392
par procuration
de la direction
G. H. H. H. H.*